



Vorgang der Injektion von  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Liganden mittels eines Gerätes bei der Therapie des Prostatakarzinoms.

# PSMA-Therapie des Prostatakarzinoms

**Therapie** Seit der Erstanwendung in Menschen im Jahre 2011 hat sich die PSMA-basierte Radioligandentherapie weltweit rasant ausgebreitet und gilt als eine wertvolle Erweiterung der Therapiemöglichkeiten bei metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom.

Prof. Dr. med. Ali Afshar-Oromieh, Prof. Dr. med. Axel Rominger

Das Prostatakarzinom (PC) ist eines der weltweit häufigsten Malignome bei Männern. Im metastasierten Stadium wird das PC zunächst mittels Hormonenzugstherapie mit dem Ziel einer kompletten Suppression des Testosterons, welcher wachstumsstimulierend auf das PC wirkt, behandelt. Allerdings ist es nur eine Frage der Zeit, bis die Karzinomzellen unempfindlich gegenüber dem Hormonenzug werden. In diesem Stadium spricht man von metastasiertem, kastrationsresistentem PC (mCRPC).

Für die Behandlung des mCRPC stehen mehrere Optionen zur Verfügung, die in Therapielinien eingeteilt werden. In der ersten und zweiten Therapielinie befinden sich

neue Hormonenzugs-Medikamente (z.B. Abiraterone, Enzalutamid oder Apalutamid), zwei Chemotherapeutika (Docetaxel und Cabazitaxel) sowie Alpharadin. Auch bei diesen Therapieoptionen ist es jedoch nur eine Frage der Zeit, bis der Tumor Resistenzmechanismen entwickelt.

Noch bis vor wenigen Jahren waren nach Ausschöpfung der obengenannten Therapie-Optionen kaum noch sinnvolle Möglichkeiten vorhanden. Im Jahr 2011 wurde jedoch eine neue Therapiemodalität vorgestellt, die sehr früh ihre Wertigkeit in der Behandlung des mCRPCs unter Beweis stellen konnte: die Prostataspezifische-Membranantigen-Therapie (PSMA-Therapie).

## Pionierarbeit im Bereich der PSMA-Therapie:

Prof. Dr. Ali Afshar-Oromieh war über sieben Jahre in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Heidelberg (D). Er war dort ab 2011 massgeblich an der klinischen und wissenschaftlichen Etablierung von PSMA-Liganden in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms beteiligt. Dies auch mit zahlreichen Publikationen, die als Pionierarbeiten auf diesem Gebiet gelten. Im August 2019 führte er am Inselspital Bern die erste PSMA-Therapie in der Schweiz durch.

Das PSMA ist ein transmembraner Rezeptor, welcher in PC-Zellen häufig stark überexprimiert wird. In der nuklearmedizinischen Therapie werden Liganden des PSMA mit einem radioaktiven Isotop versehen und intravenös verabreicht. Die Liganden gelangen an die PSMA-Rezeptoren aller PC-Herde und werden anschliessend in das Zellinnere transportiert, wo sie sich stark anreichern und die Zelle durch eine lokale radioaktive Bestrahlung zerstören. Dieses Prinzip der Behandlung wird Radioligandentherapie genannt. Die therapeutische Strahlung reicht dabei im Gewebe nur 1–2 Millimeter weit, so dass das tumor-umgebende Gewebe nur unbedeutend belastet wird. Die Eignungsfähigkeit der Patienten für die PSMA-Therapie hängt neben einer ausreichenden Knochenmarkreserve sowie Nierenfunktion allem voran davon ab, ob die Tumorherde in der diagnostischen Bildgebung ausreichend PSMA-Liganden speichern. Diese Bildgebung erfolgt mittels Positronen-Emissions-Tomographie.

Die Erstanwendung der PSMA-Therapie in Menschen erfolgte 2011 in der Nuklearmedizin der Uniklinik Heidelberg (D). Bis 2013 wurden <sup>131</sup>Iod-gekoppelte PSMA-Liganden verwendet, welche dann im selben Jahr aus Praktikabilitätsgründen von <sup>177</sup>Lutetium-gebundenen PSMA-Liganden abgelöst wurden. In den darauffolgenden Jahren hat sich dieses neue Verfahren weltweit mit erstaunlicher Geschwindigkeit immer weiter ausgebreitet. Zweifels- ohne spricht dies für den enormen Bedarf nach einer weiteren wirksamen therapeutischen Option in der dritten Therapielinie des mCRPC, nachdem alle sinnvollen Optionen der ersten beiden Therapielinien ausgeschöpft sind. Nach entsprechenden Vorbereitungen wurde der erste Patient in der Schweiz im August 2019 mit der PSMA-Therapie behandelt (Inselspital Bern).

Die PSMA-Therapie muss in vielen Ländern, wie auch in der Schweiz, aus Strahlenschutzgründen auf einer nuklearmedizinischen Therapiestation durchgeführt werden. Dabei dauert die Hospitalisation zwei bis drei Tage und wird als ein Therapiezyklus bezeichnet. In der Regel werden zunächst sechs Zyklen in Abständen von sechs bis acht Wochen durchgeführt, wenn nicht zuvor ein Progress festgestellt wird. Denn wie bei allen anderen Therapieformen kann der Tumor auch gegenüber der PSMA-Therapie im Verlauf Resistenzmechanismen entwickeln. In ca. 20% der Patienten zeigt der Tumor bereits bei Therapiebeginn eine Resistenz, wohingegen der Rest der Patienten ein gutes

Ansprechen oder zumindest eine Stabilisierung der Erkrankung erfährt.

Die PSMA-Therapie ist insgesamt gut verträglich. Frühe Nebenwirkungen (Nausea und Fatigue) sind bei entsprechender Begleitmedikation sehr gut kontrollierbar. Auch die Langzeitnebenwirkungen (z.B. Mundtrockenheit) sind bei Einhaltung der standardisierten sechs Zyklen in der Regel als moderat einzustufen.

Bei Patienten, die auf die Therapie ansprechen, zeigt sich oft eine beeindruckende Vitalitätssteigerung und ein Rückgang der Beschwerden wie Schmerzen, Erschöpfung oder Appetitlosigkeit. Immer wieder sieht man Patienten, bei denen vor der PSMA-Therapie alles auf eine sehr kurze Restlebenszeit hindeutete, die aber durch die Therapie deutlich länger bei sehr guter Lebensqualität leben konnten, auch wenn grundsätzlich keine Heilung möglich ist.

Spätestens seit der Veröffentlichung der sogenannten VISION-Studie [1] ist die lebensverlängernde Wirkung der PSMA-Therapie gegenüber der Standardtherapie erwiesen. Dabei ist das Gesamtüberleben mit der PSMA-Therapie im Durchschnitt aller Patienten um vier Monate länger. In diesem Kontext sind die Erfolge der PSMA-Therapie umso höher einzustufen, da bei den Patienten in der Vergangenheit alle ansonsten üblichen Therapieoptionen angewendet wurden und die Tumorbekämpfung hiernach prinzipiell eine grosse Herausforderung darstellt.

Die Ergebnisse der VISION-Studie führten schliesslich zur Zulassung der PSMA-Therapie mit dem Radiopharmakon <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in den USA (Frühjahr 2022) sowie in der EU (Dezember 2022). Bis dahin wurden die Therapien in der Regel im Rahmen von «compassionate use», Sondergenehmigungen der Behörden oder äquivalenten Gesetzeskonstellationen durchgeführt – so auch bis dato in der Schweiz, wo im Übrigen auch keine Kostengutsprache für die PSMA-Therapie gestellt werden muss.

Eine offizielle Zulassung der PSMA-Therapie mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 für die Drittlinientherapie des mCRPCs wird in der Schweiz im ersten Quartal 2023 erwartet.

### Korrespondenz

ali.afshar[at]insel.ch



### Literatur

Vollständige Literaturliste unter [www.saez.ch](http://www.saez.ch) oder via QR-Code



**Prof. Dr. med. Ali Afshar-Oromieh**

Facharzt für Nuklearmedizin, arbeitet seit 2018 am Inselspital Bern als stellvertretender Direktor.



**Prof. Dr. med. Axel Rominger**

Seit 2018 Direktor der Klinik für Nuklearmedizin an der Universitätsklinik Bern.